

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA POZITIVNO MNENJE

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Okrido in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Okrido je peroralna raztopina, ki vsebuje 6 mg/ml glukokortikoida prednizolona v obliki prednizolon natrijevega fosfata (PSP). Predlagane indikacije za zdravilo Okrido peroralna raztopina 6 mg/ml vključujejo širok razpon bolezni, pri katerih je potrebno simptomatsko protivnetno/imunosupresivno zdravljenje. Indikacije in odmerjanje zdravila so skladni z indikacijami in odmerjanjem navedenega referenčnega zdravila Prednisolone Tablets Sovereign (5-miligramska tableta za peroralno raztopino).

Ena od ključnih pomožnih snovi v zdravilu Okrido je sorbitol, ki je vključen kot sladilo in je v zdravilu prisoten v koncentraciji 500 mg/ml (pri čemer je skupna količina pri najvišjem odmerku 8,3 g). Sorbitol je sladkorni alkohol, ki se ne absorbira in se uporablja v pripravkih „brez sladkorja“, saj ne kristalizira okrog odprtine in pokrovčka stekleničke. Navedeno referenčno zdravilo Prednisolone Tablets Sovereign (5-miligramska tableta za peroralno raztopino) ne vsebuje sorbitola in priporočeno je, da se v času jemanja zdravilo raztopi v vodi.

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom po postopku z medsebojnim priznavanjem za zdravilo Okrido je bila vložena v Združenem kraljestvu kot generično zdravilo v skladu s členom 10(1) Direktive 2001/83/ES, dovoljenje za promet z zdravilom pa je bilo v Združenem kraljestvu izdano na podlagi izvzetja študij biološke enakovrednosti. Vendar pa sta bili v času postopka z medsebojnim priznavanjem državi članici Nemčija in Nizozemska mnjenja, da zahteva po izvzetju študij biološke enakovrednosti na podlagi najboljše podporne oskrbe ni bila zadovoljivo upravičena in da lahko zato zdravilo Okrido predstavlja možno resno tveganje za javno zdravje. V času napotitvenega postopka na skupino za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini (CMD-h), ki je sledil, ni bilo mogoče doseči soglasja, saj je Nizozemska vztrajala pri svojem ugovoru. Skupina za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini je zato zadevo napotila na odbor CHMP prek napotitvenega postopka po členu 29(4).

Ocenili so podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v podporo tej vlogi, povzetek pa je zapisan v nadaljevanju:

- Topnost in raztapljanje

Aktivna učinkovina v zdravilu Okrido, prednizolon natrijev sulfat, je „dobro topna v vodi“ (Evropska farmakopeja). Skladno s Smernico odbora CHMP o preiskovanju biološke enakovrednosti (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev 1) se učinkovina šteje za zelo lahko topno, če se najvišji enkratni odmerek, dan kot pripravek (pripravki) s takojšnjim sproščanjem, v celoti raztopi v 250 ml pufrov v razponu pH od 1–6,8 pri 37 ± 1 °C. Za zdravilo Okrido to ustreza 0,536 mg/ml za prednizolon fosfat. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke o topnosti, ki kažejo, da se prednizolon natrijev fosfat (PSP) v celoti raztopi v vodi pri koncentraciji ~ 8,9 mg/ml in da prednizolon ostane v raztopini v razponu pH od 1 do 8.

Topnost in/ali raztapljanje se zato ne štejeta za omejitveni dejavnik v smislu absorpcije *in vivo*.

- Permeabilnost/absorpcija

Predlagatelj je predložil rezultate *in vitro* preiskave permeabilnosti prednizolona z uporabo validirane metodologije, ki vključuje enoplastni celični model Caco-2.

Rezultati prikazujejo visoko permeabilnost prednizolona, danega neposredno kot zdravilo Okrido ali kot tablete prednizolona za peroralno raztopino. Po transportu preko enojne plasti celice Caco-2 se je prednizolon pojavil v obsegu od 84 % do 106 % danega odmerka, ko je bil dan kot prednizolon natrijev fosfat, zdravilo Okrido peroralna raztopina ali referenčno zdravilo Prednisolone Sovereign tableta za peroralno raztopino. To je v skladu s podatki iz literature o biološki uporabnosti prednizolona.

Rezultati in vitro preiskave permeabilnosti prednizolona z uporabo celičnega modela Caco-2 so pokazali, da prednizolon izkazuje visoko permeabilnost, značilno za snovi razreda I po biofarmaceutskem sistemu klasifikacije (BCS), ter da na permeabilnost prednizolona ne vpliva pomožna snov sorbitol v zdravilu Okrido. Podatki o permeabilnosti odražajo razpoložljive podatke iz literature, ki navajajo, da se prednizolon hitro in skoraj v celoti pasivno absorbira v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta.

▪ Pomožne snovi

Pomožna snov sorbitol je na voljo v zdravilu Okrido (500 mg/ml), ne pa v referenčnem zdravilu. Ob upoštevanju dejstva, da sta v času dajanja referenčno zdravilo in zdravilo Okrido peroralni raztopini, velja naslednja določba Dodatka II Smernice o preiskovanju biološke enakovrednosti (CPMP/EWP/QWP/1401/98, Rev. 1):

„Peroralne raztopine

Če je testno zdravilo v času dajanja vodna peroralna raztopina in vsebuje zdravilno učinkovino v enaki koncentraciji kot odobrena peroralna raztopina, je mogoče študije biološke enakovrednosti izvzeti. Če pa lahko pomožne snovi vplivajo na prehod skozi prebavila (npr. sorbitol, manitol itd.), absorpcijo (npr. površinsko aktivne snovi ali pomožne snovi, ki bi lahko vplivale na transportne beljakovine), topnost in vivo (npr. pomožna topila) ali in vivo stabilnost zdravilne učinkovine, je treba opraviti študijo biološke enakovrednosti, razen če je mogoče razlike v količinah teh pomožnih snovi zadovoljivo upravičiti s sklicevanjem na druge podatke. Zahteve, ki veljajo za podobnost pri pomožnih snoveh, veljajo tako za peroralne raztopine kot za izvzetja študij biološke enakovrednosti (glejte Dodatek III, Poglavje IV. 2 Pomožne snovi).“

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil objavljene klinične podatke (Lucas-Bouwman 2001¹) v podporo pomanjkanju klinično pomembnega učinka sorbitola na absorpcijo prednizolona. Zdrobljene tablete prednizolona so primerjali s prednizolonom v obliki sirupa (s sorbitolom) pri otrocih z akutno astmo, pri čemer so za oceno kliničnega končnega učinka uporabili dispnejo. Avtorji študije so ugotovili, da ni bilo razlik v ocenah dispneje in sklepali na terapevtsko enakovrednost, ki nakazuje tudi biološko enakovrednost.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil tudi izvleček opazovalne študije (Staubach 2010²) v podporo klinični učinkovitosti peroralne raztopine prednizolona, ki vsebuje sorbitol, pri bolnikih, ki so prejeli nujno zdravstveno oskrbo zaradi urtikarije in/ali Quinckejevega edema. Učinkovitost so merili bolniki in zdravniki, tako da so ocenjevali prenehanje simptomov, kakor tudi varnost in prenašanje zdravila. Hitro prenehanje simptomov je bilo primerljivo z i.v. zdravljenjem s prednizolonom, dokazali so tudi varnost in prenašanje zdravila.

Znanstvene strokovne izjave, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, navajajo, da se prednizolon hitro in skoraj v celoti pasivno absorbira v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta (želodec, dvanajsternik in tanko črevo), preden doseže debelo črevo, kjer ima lahko sorbitol v dovolj visoki koncentraciji določen osmotski odvajalni učinek.

¹ M E Lucas-Bouwman, R J Roorda, F G A Jansman, P L P Brand (2001). Crushed prednisolone tablets or oral solution for acute asthma? Arch Dis Child; 84:347–348.

² Staubach P (2010). Anwendungsbeobachtung der NRF-Rezeptur „Prednisolon-Saft“ an der Universitäts-Hautklinik Mainz. Symposium der GD-Fachgruppe Magistralrezepturen: Neues zur Qualitätssicherung dermatologischer Rezepturen

Znano je, da lahko sorbitol zaradi svojega osmotskega učinka poveča motiliteto prebavil, s čimer zmanjšuje čas prehoda skozi prebavila, kar lahko zmanjša absorpcijo zdravila. Res so Chen in sod.³ (2007)⁴ dokazali, da so bile ob prisotnosti sorbitola vrednosti C_{max} in AUC ranitidina (razred III po biofarmaceutskem sistemu klasifikacije, snov z nizko permeabilnostjo) bistveno znižane, medtem ko se je pri metoprololu pokazal podoben vpliv le na vrednost C_{max} (razred I po biofarmaceutskem sistemu klasifikacije, snov z visoko permeabilnostjo). Vendar pa je odbor CHMP ob upoštevanju velike topnosti in hitre ter skoraj popolne absorpcije vzdolž celotne dolžine tankega črevesa menil, da zmanjšani čas zadrževanja danega odmerka v katerem koli delu črevesa ali pa celokupni zmanjšani čas zadrževanja v črevesu ne bo bistveno vplival na količino absorbiranega prednizolona.

Priporočilo

Zdravilo Okrido in referenčno zdravilo je treba pred dajanjem raztopiti v vodi in se štejeta za peroralni raztopini, ki izkazujeta veliko topnost v razponu fiziološkega pH prebavil. Topnost in raztapljanje se ne štejeta za omejitveni dejavnik v smislu absorpcije *in vivo*.

Permeabilnost so preiskovali z uporabo enoplastnega in vitro celičnega modela Caco-2, rezultati pa so pokazali, da prednizolon izkazuje visoko permeabilnost, značilno za snovi razreda I po biofarmaceutskem sistemu klasifikacije (BCS), in da pomožna snov sorbitol v zdravilu Okrido ne vpliva bistveno na permeabilnost prednizolona. Podatki o permeabilnosti odražajo razpoložljive podatke iz literature, ki navajajo, da se prednizolon hitro in skoraj v celoti absorbira v vsem zgornjem delu gastrointestinalnega trakta.

Na podlagi predloženega enoplastnega in vitro celičnega modela Caco-2 (model za oceno permeabilnosti), objavljene literature in ustnega pojasnila imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ki ga je podal dne 26. junija 2013, odbor CHMP meni, da je izvzetje študij biološke enakovrednosti sprejemljivo, in je zato sklenil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Okrido pri uporabljenih indikacijah ugodno.

Podlaga za pozitivno mnenje

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je upošteval obvestilo o napotitvenem postopku, ki ga je sprožilo Združeno kraljestvo skladno s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES;
- odbor je pregledal vse podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za obravnavo možnega resnega tveganja za javno zdravje v zvezi z učinkovitostjo in varnostjo zdravila Okrido 6 mg/ml peroralna raztopina;
- odbor je presodil, da je izvzetje študij biološke enakovrednosti na mestu *in vivo* študije biološke razpoložljivosti za zdravilo Okrido sprejemljivo, ker:
 - je zdravilo Okrido in referenčno zdravilo treba pred dajanjem raztopiti v vodi in se štejeta za peroralni raztopini, ki izkazujeta veliko topnost v razponu fiziološkega pH prebavil. Topnost in/ali raztapljanje se zato ne štejeta za omejitveni dejavnik v smislu absorpcije *in vivo*;
 - prednizolon (kot natrijev fosfat) izkazuje visoko permeabilnost, kot je dokazal *in vitro* celični model permeabilnosti Caco-2, na permeabilnost zdravila Okrido pa pomožna snov sorbitol ne vpliva;

³ Chen M. Straughn A, Sadrieh N. et al (2007). "A Modern View of Excipient Effects on Bioequivalence: Case Study of Sorbitol". Pharm. Res. 24, 73-80.

⁴ Chen M. Straughn A, Sadrieh N. et al (2007). "A Modern View of Excipient Effects on Bioequivalence: Case Study of Sorbitol". Pharm. Res. 24, 73-80.

- se prednizolon hitro in skoraj v celoti absorbira v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta;
- odbor je upošteval tudi predložene podatke iz literature, ki so pokazali, da sorbitol v peroralnih raztopinah prednizolona nima klinično pomembnega učinka v smislu učinkovitosti in varnosti, čeprav je odbor upošteval tudi, da je ta literatura manj pomembna za obravnavo izvzetja študij biološke enakovrednosti;
- odbor je zato sklenil, da je izvzetje študij biološke enakovrednosti upravičeno in da je razmerje med tveganji in koristmi za zdravilo Okrido za uporabljene indikacije ugodno;

je odbor CHMP priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, za katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ostajajo enaki kot zadnje različice, pripravljene med postopkom skupine za usklajevanje, kot je navedeno v Prilogi III tega mnenja.